

Tomasz Jankowski

Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli w Lublinie

Czerniak z przerzutami do mózgu u chorego leczonego immunoterapią

Melanoma patient with brain metastases treated with immunotherapy

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Tomasz Jankowski
Oddział Onkologii Klinicznej,
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
im. św. Jana z Dukli w Lublinie
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
e-mail: tjankowski@cozl.pl

DOI: 10.5603/OCP.2018.0062

Copyright © 2018 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Pacjent z rozpoznaniem czerniaka skóry lub błon śluzowych o nieustalonym ognisku pierwotnym z przerzutami do mózgowia i tkanek miękkich. Pacjent przebył wcześniej obustronną limfadenektomię pachową i uzupełniającą radioterapię okolicy szyi (45 Gy). U pacjenta usunięto operacyjnie guz płata czołowego lewego, a następnie zastosowano leczenie anti-PD-1 z dobrą tolerancją, uzyskując wstępnie pseudoprogresję, a następnie stabilizację zmian nowotworowych.

Słowa kluczowe: czerniak, przerzuty do mózgu, pembrolizumab, immunoterapia, radioterapia

ABSTRACT

A patient diagnosed with melanoma of unknown origin with metastases to the brain and soft tissues. The patient was previously treated with bilateral axillary lymphadenectomy and radiotherapy for the neck region (45 Gy). The patient had surgically removed tumor from the left frontal lobe, and then the anti-PD-1 treatment was used with good tolerability, obtaining pseudoprogression and long-lasting stable disease.

Key words: melanoma, brain-metastases, pembrolizumab, immunotherapy, radiotherapy

Wstęp

Czerniak w stadium rozsiewu do narządów odległych, a szczególnie do mózgu, charakteryzuje się bardzo złym rokowaniem [1]. Stosowanie chemioterapii z wykorzystaniem cytostatyków przeciwnowotworowych nie powoduje poprawy czasu przeżycia. Wprowadzenie do użycia nowoczesnej grupy leków — przeciwciał przeciw receptorowi PD-1 — stanowi nowy rozdział w leczeniu czerniaka i może być szansą dla pacjentów z zaawansowaną chorobą [2].

Opis przypadku

Trzydziestodwuletni pacjent zgłosił się do poradni chirurgicznej w kwietniu 2017 roku z powodu wyczuwalnych w badaniu klinicznym węzłów w okolicy szyi

po lewej stronie. W badaniu ultrasonograficznym (USG) węzły szyjne o wymiarach 34 × 17 mm, 28 × 17 mm po lewej stronie i 25 × 18 mm po prawej stronie. Pobrano jeden węzeł do badania histopatologicznego, ustalono rozpoznanie: *melanoma malignum metastaticum*. Postawiono diagnozę czerniaka skóry lub błon śluzowych o nieustalonym ognisku pierwotnym. W maju 2017 roku pacjent przeszedł zabieg limfadenektomii szyjnej obustronnej, a następnie radioterapię uzupełniającą w dawkach radykalnych (54 Gy na obszar węzłów chłonnych szyjnych).

Chory znajdował się pod obserwacją do listopada 2017 roku, gdy w kontrolnym badaniu wykonanym metodą tomografii komputerowej (TK) stwierdzono pojawienie się zmiany ogniskowej w ścięgnie prawego mięśnia skośnego zewnętrznego o średnicy 18 mm, podobne zmiany w tkance podskórnej. Ze względu na chorobę podstawową zmiany podejrzane o charakter przerzutowy.

Pacjent w tym czasie zgłaszał złe samopoczucie, brak apetytu, bóle i zawroty głowy. W listopadzie pojawiło się okresowo podwójne widzenie z towarzyszącymi mdłościami i wymiotami.

W dniu 22 listopada 2017 roku wykonano TK głowy: W lewym płacie czołowym widoczna była zmiana rozrostowa wielkości około $37 \times 25 \times 30$ mm otoczona strefą palczastego obrzęku, z następowym modelowaniem rogu czołowego lewej komory bocznej mózgu — najpewniej o charakterze przerzutowym.

W dniu 23 listopada 2017 roku wykonano rezonans magnetyczny (MR) głowy: W lewym płacie czołowym uwidoczniło zmianę ogniskową hiperechogeniczną w obrazie T1, o wymiarach $35 \times 22 \times 27$ mm, z cechami podkrwawiania i niejednorodnego wzmocnienia, otoczoną strefą obrzęku. Musiała być to zatem zmian przerzutowa w przebiegu choroby podstawowej.

Pacjent zgłosił się do Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w celu ustalenia dalszego postępowania. Z uwagi na wielkość zmiany w mózgu pacjenta skierowano do Kliniki Neurochirurgii na leczenie operacyjne.

Od 30 listopada do 9 grudnia 2017 roku chory przebywał na Oddziale Neurochirurgii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 4 w Lublinie z rozpoznaniem: guz mózgu lewego płata czołowego okolicy przypodstawno-przysierpowej o cechach guza przerzutowego (meta) czerniaka z nieznanego ogniska pierwotnego. Stan po limfadenektomii szyjnej obustronnej i radioterapii (54 Gy) na obszar węzłów chłonnych szyjnych.

W dniu 4 grudnia 2017 roku wykonano zabieg operacyjny: otwarcie płatowe okolicy czołowej lewej przypodstawno-przysierpowej. Usunięcie guza- mózgu lewego płata czołowego okolicy przypodstawno-przysierpowej o cechach guza przerzutowego (meta) czerniaka z nieznanego ogniska pierwotnego.

Wynik badania histopatologicznego: *melanoma malignum metastaticum*.

Podczas pobytu pacjenta na Oddziale Neurochirurgii oznaczono status mutacji *BRAF* z materiału histopatologicznego: brak mutacji w genie *BRAF*.

Pacjent po zabiegu czuł się dobrze, nie zgłaszał wcześniejszych dolegliwości. W dniu 19 grudnia 2017 roku wykonano TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej. W obrębie mięśnia skośnego zewnętrznego brzucha w linii pachowej przedniej na poziomie L1 opisano owalną zmianę o wzmocnieniu kontrastowym porównywalną z pozostałymi mięśniami (18×27 mm, poprzednio 16×20 mm). Powyżej w tkaniu podskórny guzek (6 mm, poprzednio 5 mm). Analogiczna zmiana w linii pachowej tylnej lewej na poziomie L3 (9 mm, poprzednio 7 mm). Morfologia zmian, zwłaszcza powiększenie w krótkim czasie, nasuwa podejrzenie przerzutu.

Pacjent był następnie konsultowany przez radioterapeutów, z uwagi na rozsiew procesu nowotworowego poza mózgowie nie zakwalifikowano go do radioterapii głowy, skierowano na leczenie systemowe.

Pacjenta konsultowano u onkologa klinicznego. Z uwagi na obecność mierzalnych zmian przerzutowych rozważano leczenie immunoterapią anty-PD1. Z uwagi na brak objawów przerzutów do mózgowia oraz nietrzymanie leczenia steroidami chory spełniał wszystkie kryteria włączenia do programu lekowego: *Leczenie czerniaka skóry i błon śluzowych*. Zakwalifikowano go do leczenia pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg masy ciała co 21 dni.

W dniu 3 stycznia 2018 roku podano 1. cykl leczenia w dawce należytą z dobrą tolerancją wczesną.

Po 3 miesiącach, 21 marca 2018 roku, wykonano kontrolną TK głowy: W łożu pooperacyjnej uwidoczniło przestrzenie płynowe na obszarze 20×14 mm. Poza tym tkanki mózgowia o prawidłowej dystrybucji intensywności sygnału, bez uchwytnych zmian ogniskowych. Układ komorowy był symetryczny, nieposzerzony, nieprzemieszczony. W obrębie struktur wewnątrzczaszkowych nie stwierdzono ognisk patologicznego wzmocnienia po podaniu paramagnetycznego środka kontrastowego. Nie stwierdzono objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego.

W dniu 29 marca 2018 roku wykonano kontrolne badanie tomograficzne klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej: Progresa wielkości guzka w obrębie mięśnia skośnego zewnętrznego brzucha w linii pachowej przedniej na poziomie L1 — 42×31 mm (poprzednio 25×19 mm).

Regresja guzka w tkaniu podskórnym powyżej poziomu L1: aktualnie resztkowa zmiana 3 mm (poprzednio guzek 5×6 mm), regresja guzka o podobnym charakterze w tkaniu podskórnym w linii pachowej tylnej lewej aktualnie 5,5 mm (poprzednio 9 mm).

Wykonano badanie USG powłok jamy brzusznej w dniu 3 kwietnia 2018 roku. W obrębie mięśni powłok brzucha strony prawej znany guzek hipoechogeniczny niejednorodny prawdopodobnie z cechami rozpadu o wymiarach około 38×28 mm, w korelacji z badaniem TK jamy brzusznej retrospektywnie możliwa pseudoprogresa.

Biorąc pod uwagę niewielki wzrost guzka w mięśniu skośnym oceniono odpowiedź jako stabilizację choroby, ewentualnie pseudoprogresa, dlatego zdecydowano o kontynuowaniu terapii pembrolizumabem.

W dniu 16 maja 2018 roku wykonano kolejne badanie kontrolne. W porównaniu z badaniem TK z 29 marca 2018 największa zmiana przerzutowa w obrębie prawego mięśnia skośnego zewnętrznego brzucha nie wykazuje różnic. Całkowita regresja guzka podskórnej tkanki tłuszczowej grzbietu na poziomie Th 4. W tkance tłuszczowej krezki jelita cienkiego po lewej stronie

uwidocznili się natomiast guzki o zatartych zarysach lub węzeł chłonny krezkowy, który powiększył się do 10 × 10 mm (poprzednio 4 mm w osi krótkiej) — do kontroli.

Oceniono odpowiedź na leczenie — uzyskano stabilizację według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST 1.1), pacjenta zakwalifikowano do dalszego leczenia w programie lekowym. Nadal otrzymuje on leczenie z dobrą tolerancją, nie zgłasza żadnych działań niepożądanych i dolegliwości. Wyniki kontrolnych badań laboratoryjnych mieszczą się w granicach normy.

Omówienie

Przedstawiono przypadek pacjenta z rozpoznaniem czerniaka skóry lub błon śluzowych o nieustalonym

ognisku pierwotnym z przerzutami do mózgowia i tkanek miękkich, u którego usunięto przerzut w okolicy lewego płata czołowego. Chory odnosi wyraźną korzyść z leczenia z zastosowaniem przeciwciała anty-PD-1. Początkowo obserwowano pseudoprogresję, a następnie stabilizację zmian przerzutowych. Co istotne, u pacjenta nie nastąpiła wznowa w obrębie mózgowia, a także nie doszło do objawów obrzęku mózgu. Chory bardzo dobrze toleruje leczenie pembrolizumabem, nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P, Wysocki P.J., Nasierowska-Guttmejer A. i wsp. Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. *Oncol. Clin. Pract.* 2015; 11: 216–231.
2. Charakterystyka produktu leczniczego. Pembrolizumab. EMA 2015.